

ОБЗОРЫ

УДК 616.72-002.77:615.03

М. Р. Конорев

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

Основное место в лечении ревматоидного артрита занимают базисные (стандартные и таргетные синтетические) противовоспалительные лекарственные средства (сБПЛС и тсБПЛС), биологические лекарственные средства (БЛС), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Терапия НПВС проводится для уменьшения болей в суставах. Метотрексат (сБПЛС) должен быть частью первой лечебной стратегии, которая должна быть начата сразу после установления диагноза ревматоидного артрита. При противопоказаниях или ранней непереносимости метотрексата следует использовать другие сБПЛС (лефлуномид или сульфасалазин). Короткие курсы глюкокортикоидов могут быть использованы при инициации или смене сБПЛС. Если цель лечения не достигнута при применении первого сБПЛС, возможна замена на другое сБПЛС, а при наличии факторов неблагоприятного прогноза следует добавить к лечению БЛС или тсБПЛС. Если лечение БЛС или тсБПЛС оказалось unsuccessful, то следует начать терапию другим БЛС или тсБПЛС. Если у пациента сохраняется стойкая ремиссия после отмены глюкокортикоидов, следует рассмотреть возможность отмены БЛС, особенно, если пациент получает комбинированную терапию с сБПЛС. В дальнейшем может быть рассмотрено снижение дозы сБПЛС вплоть до полной отмены.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, стандартные и таргетные синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (сБПЛС, тсБПЛС), биологические лекарственные средства (БЛС), глюкокортикоиды (ГК), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – это системное аутоиммунное ревматическое воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим, симметричным, эрозивным артритом (синовитом) преимущественно периферических суставов и системным поражением внутренних органов [1, 2]. Ревматоидный артрит вызывает разрушение суставов и, следовательно, часто приводит к инвалидизации и смертности. Конституциональные симптомы, включая усталость, недомогание и утреннюю скованность, являются общими. Ревматоидный артрит характеризуется рядом внесуставных поражений таких органов, как кожа, сердце, легкие и глаза.

Ревматоидный артрит в МКБ-10:

M05 Серопозитивный ревматоидный артрит;

M06 Другие ревматоидные артриты;

M05.0 Синдром Фелти;

M05.1 Ревматоидная болезнь легких;
M05.2 Ревматоидный васкулит;
M05.3 Ревматоидный артрит с вовлечением других органов и систем;
M06.0 Серонегативный ревматоидный артрит;
M06.1 Болезнь Стилла у взрослых;
M06.9 Ревматоидный артрит неуточненный.

Для лечения РА применяют нелекарственное лечение и лечение с применением лекарственных средств (ЛС).

Цель нелекарственного лечения РА: Уровень образования (интеллекта) имеет большое значение, чтобы помочь пациенту понять свое заболевание и научиться справляться с его проявлениями и последствиями. Физиотерапия и физические упражнения иницируются, чтобы помочь улучшить и поддерживать диапазон движений, увеличить мышечную силу и уменьшить боль. Ортопедические меры включают реконструктивные и замещаю-

шие хирургические операции.

Цель фармакотерапии РА: контроль воспаления, устранение боли и скованности в суставах, поддержание активного образа жизни и функции опорно-двигательного аппарата, предотвращение повреждения суставов [1–5].

Лечение ревматоидного артрита существенно изменилось за последние 30 лет. Тогда на фармацевтическом рынке находилось мало ЛС, которые обладали либо слабым терапевтическим эффектом, либо были вообще неэффективны из-за своей токсичности (риск превышал пользу от применения). Кроме этого, оптимальные дозировки ЛС и начало лекарственного лечения РА еще не были четко определены для некоторых ЛС. Доступные методы лечения применялись чаще всего в поздней стадии РА, а самой важной целью данного лечения считалось облегчение симптомов заболевания [6–9].

В настоящее время фармакотерапия РА направлена на патогенез заболевания, цель данного лечения – длительный период ремиссии и/или низкий уровень активности болезни. На сегодняшний день для достижения этой цели на фармацевтическом рынке уже имеются в наличии многочисленные эффективные лекарственные средства.

Для лечения РА на фармацевтическом рынке имеется большое количество эффективных базисных противовоспалительных лекарственных средств (БПЛС). Опубликован ряд международных и национальных согласительных документов по эффективному использованию БПЛС в клинической практике [1–5, 10, 11].

Цель исследования – представить современные подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита на основании обзора литературы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск в базах данных PubMed, Medline, научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru, научно-практических журналах с использованием следующих ключевых слов: ревматоидный артрит; стандартные синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (сБПЛС; метотрексат (МТХ), лефлуномид, сульфасалазин); глюкокортикоиды (ГК); биологические лекарственные средства (БЛС): ингибиторы факто-

ра некроза опухоли (ФНО; адалимумаб, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб), абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, клазакизумаб, сарилумаб и сирукумаб; биосимиляры (БС); таргетные синтетические БПЛС (тсБПЛС; ингибиторы Янус-киназы (Jak) тофацитиниб, барицитиниб); нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Финальный поиск осуществлен в ноябре 2019 г. В работе использовали методы исследования: анализ, сравнение, группировку данных.

В работе применяли следующие уровни доказательности (таблица):

Уровни доказательности принятых рекомендаций.

Уровень доказательности принятых рекомендаций А: данные основаны на результатах метаанализов или многочисленных рандомизированных клинических исследований (РКИ).

Уровень доказательности принятых рекомендаций В: доказательства основаны на данных одного или двух РКИ с недостатками планирования.

Уровень доказательности принятых рекомендаций С: нет РКИ, есть данные немногочисленных клинических исследований (КИ), ретроспективных исследований, регистров, описание случаев.

Уровень доказательности принятых рекомендаций D: мнения экспертов.

Уровни доказательности результатов научных исследований.

Уровень доказательности результатов научных исследований 1 (1a – метаанализ РКИ; 1b – как минимум одно РКИ): доказательство и/или общее согласие того, что полученное лечение или вмешательство благоприятно, полезно, эффективно (убедительная польза).

Уровень доказательности результатов научных исследований 2 (2a – хорошо организованное контролируемое исследование без рандомизации; 2b – как минимум одно хорошо организованное квазиэкспериментальное исследование): большинство доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности данного лечения или вмешательства (польза больше вреда).

Уровень доказательности результатов научных исследований 3 (неэкспериментальные исследования): доказательства противоречивы и/или существуют противоположные мнения относительно полез-

ности/эффективности данного лечения или вмешательства (польза больше вреда?).

Уровень доказательности результатов научных исследований 4 (мнение экспертов и/или авторитетных специалистов):

доказательство и/или общее согласие свидетелствуют о том, что полученное лечение или вмешательство не является полезным/эффективным и в некоторых случаях может быть вредным (польза равна вреду).

Таблица – Уровни доказательности

	А (метаанализ или несколько РКИ)	В (1–2 РКИ с недостатками)	С (нет РКИ; есть КИ, описание случаев)	Д (мнение экспертов)
1 (убедительная польза)	ПУ	ПУ	ВУ	НУ
2 (польза>вреда)	ПУ	ПУ	ВУ	НУ
3 (польза>вреда?)	ВУ	ВУ	НУ	НУ
4 (польза=вреда)	НУ	НУ	НУ	НУ

Примечания: 1А, 1В, 2А, 2В – приемлемые уровни для рекомендаций (ПУ); 3А, 3В, 1С, 2С – возможные уровни для рекомендаций (ВУ); 4А, 4В, 3С, 4С, 1D, 2D, 3D, 4D – несоответствующие рекомендациям уровни (НУ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основные подходы к организации фармакотерапии РА

Организация фармакотерапии РА должна опираться на совместное принятие решений пациентом и ревматологом. Принятие совместного решения пациентом и врачом-ревматологом охватывает все аспекты заболевания: информацию о болезни и ее рисках, методах оценки заболевания, терапевтической цели и возможных средствах ее достижения, разработке плана лечения и оценки соотношения польза/риск для индивидуальной терапии [1, 2, 12].

Решение о лечении РА должно приниматься исходя из активности заболевания, прогрессирования структурных повреждений, сопутствующей патологии и безопасности терапии [5].

Ревматологи являются специалистами, которые должны в первую очередь осуществлять наблюдение за пациентами с РА. Этот подход определяет важность оказания специализированной медицинской помощи при таком сложном заболевании, как РА. Установлено, что наблюдение ревматологом имеет значительные преимущества для пациента, выражающиеся в раннем начале терапии, профилактике дальнейших повреждений и снижении потребности в хирургическом лечении. Более того, ревматологи имеют наибольший опыт использования СБПДС и БДС, который включает профиль побочных реакций при приеме этих лекарственных средств и

опыт лечения сопутствующих заболеваний [13–16].

Ревматоидный артрит требует высоких индивидуальных, медицинских и социальных затрат, которые должны быть учтены лечащим врачом-ревматологом. Этот подход подчеркивает, что эффективная терапия РА, несмотря на свои прямые затраты, снизит экономическую нагрузку на отдельных пациентов, их семьи и общество, которая включает как прямые медицинские, так и косвенные расходы (стойкая потеря трудоспособности и досрочный выход на пенсию). В этом контексте следует иметь ввиду, что существуют дополнительные прямые медицинские расходы, кроме тех, которые образуются непосредственно при лечении проявлений РА. Это затраты на лечение сопутствующих заболеваний, связанных с воспалительным процессом. В то же время экономически эффективные подходы к лечению должны быть предпочтительными, пока безопасность и результативность соизмеримы по сравнению с более дорогостоящими методами лечения. В ряде стран высокая стоимость лечения является ведущим фактором, ограничивающим доступность современных методов лечения, и этот фактор следует учитывать при выборе стратегии лечения [17–20].

Цели терапии при ревматоидном артрите

Лечение РА должно быть направлено на достижение и поддержание ремиссии или низкой активности заболевания у каждого пациента. В этом случае мы рас-

считаем 2 терапевтические цели: ремиссия, особенно у пациентов, не принимавших ранее БПЛС, и низкая активность заболевания преимущественно у тех пациентов, предшествующее лечение которых было неэффективно. Так как только клиническая ремиссия или низкая активность заболевания указаны как цель лечения, любая более высокая активность заболевания должна рассматриваться как неадекватный контроль РА, требующий коррекции лечения, если состояние пациента это позволяет. Взаимодействие с пациентом для уточнения и согласования цели лечения, средств ее достижения имеет основополагающее значение. В этом случае подчеркивается именно быстрое достижение цели, а не стремление достигнуть ее в более отдаленном будущем. Данное утверждение основано на том, что большинство пациентов, которые не имеют значительного улучшения через 3 месяца или не достигли цели лечения через 6 месяцев, уже не достигнут желаемого состояния в будущем. Исключением являются те пациенты, у которых активность заболевания снижена до уровня, близкого к целевому уровню.

Оценка ремиссии ревматоидного артрита. Ремиссия РА определяется по соответствующим значениям индексов SDAI (Simplified Disease Activity Index – упрощенный индекс активности болезни) или CDAI (Clinical Disease Activity Index – клинический индекс активности болезни), которые коррелируют с отсутствием субклинического синовита по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и сонографии, а также с отсутствием прогрессирования суставных повреждений. Более того, недавние стратегические клинические исследования, в которых оценивали достижение ремиссии по данным ультразвукового исследования (УЗИ) по сравнению с клинической оценкой, не выявили преимуществ визуализации над клиническими методами, но показали значительные экономические недостатки визуализационного метода.

Оценка активности заболевания. Активность заболевания также должна быть четко определена и правильно оценена. Измерения, в которых большой вклад имеют С-реактивный белок или скорость оседания эритроцитов (например, DAS28, Disease Activity Score – оценка активности заболевания), не дают надежных ре-

зультатов при использовании ЛС, взаимодействующих с реактантами острой фазы воспаления, таких как антицитокиновые ЛС (особенно блокаторы ИЛ-6) или Jak-ингибиторы. Важно, чтобы достигнутое целевое состояние было устойчивым. Термин «устойчивое» в настоящее время точно не определен, в исследованиях применяются разные определения, но группой экспертов предлагается использовать минимум 6-месячный период (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций А) [21–26].

При активном РА требуется частый мониторинг (каждые 1–3 месяца) активности заболевания, и если нет улучшения в течение 3 месяцев или цель не достигнута через 6 месяцев после начала лечения, следует провести коррекцию терапии. Частота мониторинговых наблюдений должна быть подобрана индивидуально, в зависимости от уровня активности заболевания: если пациент имеет высокую активность заболевания, то более часто, но не реже 1 раза в месяц, и менее часто – 1 раз в 6–12 месяцев, если цель лечения достигнута и удерживается. Для оценки активности заболевания следует использовать комбинированные индексы, которые включают суставной счет (DAS28, SDAI, CDAI) и ACR-EULAR критерии для определения ремиссии. Коррекция лечения через 3 месяца основана на том, что, если минимальные улучшения за этот период не достигнуты, вероятность достижения цели лечения минимальна. С другой стороны, если наблюдается 50 % снижение активности заболевания, оцененной по комбинированному индексу, то существуют значительные шансы достичь цели. Коррекция лечения подразумевает оптимизацию дозы метотрексата (или другого БПЛС) или частоты применения, внутрисуставное введение глюкокортикостероидов при наличии одного или нескольких оставшихся с активным воспалительным процессом суставов. У некоторых пациентов цель лечения не может быть полностью достигнута в течение 6 месяцев. Однако если активность заболевания практически достигла целевого значения, возможно отложить принятие окончательного решения на несколько недель, учитывая то, что часть пациентов может достигать цели несколько позже, чем через 6 месяцев. Соответственно, для принятия решения о коррекции лечения следует учи-

тивать изменения активности заболевания по сравнению с начальным уровнем (уровень доказательности 2b) [21, 27–30].

Терапия стандартными синтетическими базисными противовоспалительными лекарственными средствами (сБПЛС; метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин) должна быть начата сразу после установления диагноза РА. Эта рекомендация подразумевает установление диагноза как можно раньше, что отражено в классификационных критериях ACR-EULAR 2010–2016 гг. (ACR, American College of Rheumatologists – Американская коллегия ревматологов; EULAR, European League Against Rheumatism – Европейская антиревматическая лига). Преимущества ранней инициации лечения сБПЛС (так рано, насколько это возможно) заключаются в возможном предотвращении повреждения суставов у большинства пациентов (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций А) [31–33].

Тактика назначения лекарственных средств

Основное место в лечении РА занимают нестероидные противовоспалительные средства, стандартные синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин), глюкокортикоиды, биологические лекарственные средства (ингибиторы фактора некроза опухоли (адалимумаб, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб), блокатор костимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт), анти-CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаб), блокатор рецепторов интерлейкина (ИЛ) 6 (тоцилизумаб), клазакизумаб, сарилумаб и сирукумаб), таргетные синтетические базисные противовоспалительные лекарственные средства (ингибиторы Янус-киназы – тофацитиниб, барицитиниб) (класс рекомендаций А).

Терапия НПВС проводится для уменьшения болей в суставах. Основной эффект НПВС – симптоматический (анальгетический). НПВС не влияют на прогрессирование деструкции суставов и прогноз заболевания. Потенциально опасные побочные реакции (ПР) отмечаются со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (класс рекомендаций А). Для снижения риска ПР применение НПВС при РА должно быть максимально ограни-

чено. При длительной терапии НПВС (при наличии гастроинтестинальных факторов риска) проводится профилактика ПР (прием ингибиторов протонной помпы). Гастроинтестинальные факторы риска: возраст > 65 лет; гастродуоденальные язвы с кровотечением и перфорацией в анамнезе; сердечная, почечная и печеночная недостаточность; прием высоких доз НПВС; сочетанный прием НПВС (включая низкие дозы ацетилсалициловой кислоты); прием глюкокортикоидов и антикоагулянтов; инфекция *Helicobacter pylori*; наличие ревматоидного фактора (РФ), особенно в высоких титрах [34–38].

Метотрексат должен быть частью первой лечебной стратегии. Профиль эффективности и безопасности (особенно в присутствии фолиевой кислоты), возможность индивидуализировать дозу и удобный метод применения, а также низкая стоимость метотрексата позволяют оставаться ему якорным (первым) лекарственным средством для пациентов с РА как при монотерапии, так и в комбинации с другими ЛС. Более того, установлено, что терапия метотрексатом снижает коморбидность и смертность при РА. В клинических исследованиях при раннем РА терапия метотрексатом в течение 6 месяцев даже без дополнительного назначения глюкокортикоидов приводила к ответу ACR70 (критерии улучшения Американской коллегии ревматологов – 70 % улучшения показателей активности, или 5 из 7 показателей). Такой результат наблюдали у 25 % пациентов, что соответствует низкой активности заболевания). Доза метотрексата должна быстро повышаться (начинать с дозы 10–15 мг/неделю с увеличением по 5 мг каждые 2–4 недели), обычно до 25–30 мг в неделю, перорально или подкожно и сопровождаться дополнительным приемом фолиевой кислоты до максимально переносимой дозы (класс рекомендаций В). Ответ на метотрексат следует оценивать через 8–12 недель приема. У 40 % пациентов может быть достигнута низкая активность заболевания при быстрой эскалации дозы до 25 мг в неделю. Должны приниматься во внимание противопоказания и ранняя токсичность. Пациентам азиатской популяции следует назначать более низкие дозы метотрексата, в Китае рекомендовано не превышать дозу в 20 мг в неделю, в Японии – 16 мг в неделю (уровень до-

казательности 1a, класс рекомендаций A) [7, 30, 39–43].

При противопоказаниях или ранней непереносимости метотрексата в качестве первой лечебной стратегии следует использовать лефлуномид или сульфасалазин. При противопоказаниях для приема метотрексата (заболевания печени или почек) наилучшей альтернативой является назначение лефлуномида 20 мг/сутки без нагрузочной дозы или сульфасалазина с повышением дозы до 3 г/сутки. В более ранних исследованиях указывалась сходная эффективность этих лекарственных средств по сравнению с метотрексатом, однако последний использовали в значительно меньших дозах. Новых исследований для опровержения предыдущих выводов не проводилось. Среди всех описанных выше лекарственных средств только сульфасалазин имеет приемлемый профиль безопасности при беременности. Противомаларийные ЛС (гидроксилорохин или хлорохин) все еще используются, особенно в комбинированной терапии или в качестве монотерапии у пациентов с очень легким течением заболевания, особенно в Китае. Установлено, что противомаларийные ЛС имеют значительный положительный эффект на обмен липидов и глюкозы, а также могут снижать кардиоваскулярный риск (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [43–49].

Если цель лечения не достигнута при применении первого сБПЛС и отсутствуют факторы неблагоприятного прогноза, следует назначить другое сБПЛС. Неблагоприятные прогностические факторы: умеренная (после терапии сБПЛС) и высокая активность заболевания [50], высокий уровень белков острой фазы [51, 52], большое количество суставов с признаками воспаления [51–53], наличие ревматоидного фактора (РФ) и/или антител к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), особенно в высоких титрах [51, 54], сочетание вышеперечисленных факторов [55, 56], наличие ранних суставных эрозий [51], отсутствие эффекта при лечении двумя и более сБПЛС [57]. Ранняя непереносимость ЛС не должна рассматриваться как терапевтическая неудача, которая требует немедленного перехода к следующей фазе алгоритма лечения. В этом случае следует использовать другое

сБПЛС (уровень доказательности 5, класс рекомендаций D).

Короткие курсы глюкокортикоидов могут быть использованы при инициации или смене сБПЛС в разных дозах и с разной частотой введения, однако дозы ГК должны быть снижены до полной отмены так быстро, насколько это клинически обосновано. Дополнительная эффективность глюкокортикоидов при комбинированной терапии является установленным фактом. В то же время при сравнении эффективности комбинированной терапии глюкокортикоидами и сБПЛС с терапией сБПЛС и БЛС не выявлено значимых различий. Использование низких доз остается дискуссионным, в настоящее время так принято обозначать суточную дозу преднизолонa, равную или меньше 7,5 мг. Недавние клинические исследования показали сходную эффективность коротких курсов глюкокортикоидов в дозе больше 7,5 мг/сутки, в частности при пероральном приеме 30 мг в качестве стартовой дозы, при внутримышечном введении 120 мг метилпреднизолонa или однократной внутривенной пульс-терапии 250 мг метилпреднизолонa. Поэтому решение о дозе и пути введения глюкокортикоидов следует принимать индивидуально. Терапия глюкокортикоидами не требуется при назначении тсБПЛС или БЛС, так как их действие развивается быстрее и может возникнуть риск инфекционных осложнений. Поэтому использование глюкокортикоидов в комбинации с сБПЛС в качестве бриджинг-терапии следует продолжать до достижения максимального эффекта с использованием одного режима дозирования. Эксперты подчеркивают, что снижение дозы глюкокортикоидов проводится постепенно до полной их отмены, обычно в течение 3-х месяцев с начала лечения, в исключительных случаях – в течение 6 месяцев. Следует избегать длительного приема глюкокортикоидов, особенно в дозе выше 5 мг/сутки вследствие возникновения дополнительных рисков. Несмотря на то, что некоторые из этих рисков могут быть связаны с высокой активностью РА, установлено повышение общей и сердечно-сосудистой смертности при приеме глюкокортикоидов в дозе свыше 7,5 мг в день (по преднизолону) и кумулятивной дозе 40 г. Недопустимо назначение глюкокортикоидов вместо сБПЛС при неадекватном ответе на применение последних,

так как это имеет низкую эффективность и значительные побочные реакции. Если глюкокортикоиды не могут быть отменены в сроки, указанные выше, терапию БПЛС следует расценивать как неэффективную. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов может использоваться для единичных воспаленных суставов (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [49, 58–65].

Если цель лечения не достигнута при применении первого сБПЛС и присутствуют факторы неблагоприятного прогноза, следует добавить к лечению БЛС или тсБПЛС, текущая практика рекомендует начинать с БЛС. В настоящее время доступны ряд БЛС: ингибитор ФНО (адалимумаб, цертолизумаб, этанерцепт, голимумаб и инфликсимаб), блокатор рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаб (в ближайшее время возможно появление других блокаторов рецептора ИЛ-6, таких как сарилумаб, клазакизумаб и сирукумаб); ритуксимаб (анти-В-клеточный агент). Показано применение как биологических оригинаторов, так и одобренных биосимилярных БЛС. Также рекомендовано включать в лечение тсБПЛС, в частности ингибиторы янускиназы тофацитиниб, и в будущем другие ЛС, такие как барицитиниб. Опубликованы новые данные о долгосрочной безопасности ингибиторов Янускиназы и лучшей эффективности барицитиниба по сравнению с блокаторами ФНО. Преимущества в назначении БЛС перед тсБПЛС основаны на долгосрочных данных регистров для БЛС. Рекомендация использовать БЛС только у пациентов, имеющих неблагоприятные прогностические факторы, не имеет убедительных доказательств в литературе, однако в большинстве исследований по БЛС и тсБПЛС критериями включения являлись высокая активность заболевания, наличие аутоантител и предшествующее повреждение суставов, то есть именно пациентов, имеющих факторы неблагоприятного прогноза. Специальных исследований, в которых бы проводилось сравнение БЛС у пациентов, имеющих и не имеющих факторов неблагоприятного прогноза, не проводилось. В отдельных пост-хок (post-hoc) анализах установлено, что эффективность ингибиторов ФНО не была связана с наличием или отсутствием факторов неблагоприятного прогноза. Все одобренные БЛС могут использоваться без какой-либо

иерархии, в то же время следует отметить, что биоаналоги имеют преимущество перед оригинаторами БЛС и тсБПЛС, так как они не уступают по эффективности и безопасности, но стоят дешевле (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [55, 56, 66–69].

БЛС и тсБПЛС следует комбинировать с сБПЛС, а при невозможности комбинированной терапии блокаторы эффектов ИЛ-6 и тсБПЛС имеют преимущество перед другими БЛС. Монотерапия другими БЛС является менее эффективной по сравнению с монотерапией метотрексатом (сБПЛС). Для того, чтобы повысить эффективность лечения ингибиторами ФНО, метотрексат может использоваться в дозе 7,5–10 мг в неделю, учитывая, что переносимость низких доз встречается очень редко. Возникновение антилекарственных антител, индуцированное иммуногенностью БЛС, может быть причиной вторичного отсутствия ответа на лечение. Внедрение рутинного тестирования антилекарственных антител и уровня лекарственного средства в крови в настоящее время не рекомендовано, учитывая то, что даже при обнаружении антилекарственных антител и низкого уровня лекарственного средства в крови хороший ответ на лечение не приводит к отмене лекарственного средства. Применение метотрексата позволяет снизить частоту образования антилекарственных антител (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [70–74].

Если лечение БЛС или тсБПЛС оказалось unsuccessful, то следует начать терапию другим БЛС или тсБПЛС, при отсутствии эффекта первого ФНО-ингибитора пациенту может быть назначен другой ФНО-ингибитор или БЛС с другим действием. Следует отметить, что в настоящее время неизвестно, будет ли эффективен второй ингибитор Янускиназы после отсутствия ответа на первый. Это же касается второго блокатора рецептора и лиганда ИЛ-6 после неэффективности тоцилизумаба. Также недостаточно данных об эффективности и безопасности ингибиторов ФНО после БЛС с другим механизмом действия. Если лечение вторым ингибитором ФНО оказалось неэффективным, то следует назначить БЛС с другим механизмом действия. Если оригинатор БЛС был неэффективен, не следует назначать биосимилар этой же молекулы и на-

оборот (уровень доказательности 1a, класс рекомендаций A) [75–78].

Рекомендации

по сокращению объема терапии

Если у пациента сохраняется стойкая ремиссия после отмены глюкокортикоидов, следует рассмотреть возможность отмены БЛС, особенно если пациент получает комбинированную терапию с сБПЛС. Отмена лекарственного средства предполагает снижение дозы или увеличение интервала между введениями. Если после отмены БЛС развилось обострение РА, то у большинства пациентов (> 80 %) наблюдается возвращение хорошего ответа на лечение (у 20 % пациентов этого не наблюдается), и пациенты должны быть информированы об этом. Обнаружен ряд предикторов, позволяющих выявить тех пациентов, у которых отмена БЛС может быть более эффективна, в частности, ранний РА, глубина улучшения и длительность ремиссии [79–81]. Необходимы проспективные исследования, которые позволят более подробно изучить эти аспекты (уровень доказательности 2b, класс рекомендаций B).

Если у пациента сохраняется стойкая ремиссия, может быть рассмотрено снижение дозы сБПЛС вплоть до полной отмены. В целом, новых данных в пользу или против этой рекомендации не получено, и среди мнений ученых и экспертов наблюдаются противоречия. В первую очередь, следует рассматривать возможность снижения дозы сБПЛС и в исключительных случаях – полную отмену базисной терапии. Ряд экспертов настаивает на том, что сБПЛС вообще не следует отменять (уровень доказательности 4, класс рекомендаций C) [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в обзоре современные подходы к фармакотерапии РА базируются на самых последних данных в области управления РА. Они обобщают современные представления о подходе к лечению РА на основе общих принципов и международных рекомендаций. Придерживаясь этих принципов и рекомендаций, в том числе совместное принятие решений, определение цели лечения, регулярная оценка активности заболевания соответствующими инструментами, и применяя последовательность назначения ЛС, как предложено

в стратегии достижения цели, мы получим в целом положительный результат у подавляющего большинства пациентов с РА. Тем не менее, значительная часть пациентов, несмотря на все усилия, не достигнет цели, и для этих пациентов потребуются новые лекарственные средства. Новая информация, касающаяся клинических исследований по стратегиям лечения, прогнозирования, инновационных БПЛС, станет доступной в ближайшем будущем. Появятся новые данные по программе исследований, включая точные подходы к фармакотерапии РА, которые позволят предсказать, основываясь на данных рандомизированных клинических исследований, у кого будет лучший ответ на конкретное БПЛС в определенной стадии заболевания. Мы надеемся, что представленные в данном обзоре современные подходы к фармакотерапии ревматоидного артрита найдут применение в клинической практике и будут использоваться для разработки различных клинических рекомендаций.

SUMMARY

M. R. Konorev

MODERN APPROACHES TO DRUG TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Conventional synthetic (cs) (standard and targeted synthetic (ts)) anti-inflammatory drugs (csDMARDs, tsDMARDs), biological (b) DMARDs, non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) take the main place in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). NSAIDs are used to reduce joint pains. Methotrexate (csDMARDs) should be a part of the first treatment strategy that should be started immediately after making diagnosis of RA. In case of contraindications or early intolerance to methotrexate other csDMARDs (leflunomide or sulfasalazine) should be used. Short courses of glucocorticoids may be used in case of initiation or change of csDMARDs. If the treatment target is not achieved with the first csDMARDs it may be changed to another csDMARDs and when poor prognostic factors are present, bDMARDs or tsDMARDs should be added to the treatment. If the treatment with bDMARDs or tsDMARDs was not successful then treatment with other bDMARDs or tsDMARDs should be started. If the patient is in persistent remission after withdrawal of glucocorticoids then bDMARDs withdrawal, espe-

cially if the patient receives combination therapy with csDMARDs, should be considered. Further, reduction of csDMARDs dose up to complete withdrawal can also be considered.

Keywords: rheumatoid arthritis, conventional synthetic (cs) and targeted synthetic (ts) disease-modifying anti-inflammatory drugs (csDMARDs, tsDMARDs), biological (b) DMARDs, glucocorticoids (GC), non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: клинические рекомендации / Е. Л. Насонов [и др.]; под общ. ред. Е. Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 68 с.

2. Лечение ревматоидного артрита. Клинические рекомендации / Е. Л. Насонов [и др.]; под общ. ред. Е. Л. Насонова. – М.: Алмаз, 2006. – 118 с.

3. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 631–637.

4. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 964–975.

5. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 960–977.

6. Wilske, K. R. Challenging the therapeutic pyramid: a new look at treatment strategies for rheumatoid arthritis / K. R. Wilske, L. A. Healey // *J. Rheumatol.* – 1990. – Vol. 17, Suppl. 25. – P. 4–7.

7. Visser, K. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature / K. Visser, D. van der Heijde // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1094–1099.

8. Primer on the rheumatic diseases / H. R. Schumacher [et al.]. – 10th edn. Atlanta, GA: Arthritis Foundation, 1993. – 349 p.

9. The effectiveness of early treatment with «second-line» antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial / A. van der Heide [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1996. – Vol. 124. – P. 699–707.

10. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of task

force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / B. Combe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 34–45.

11. On Behalf of the British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (The first 2 years) / R. Luqmani [et al.] // *Rheumatology*. – 2006. – Vol. 45. – P. 1167–1169.

12. Development of patient-centred standards of care for rheumatoid arthritis in Europe: the eumusc.net project / M. A. Stoffer [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 902–905.

13. Quality care in seniors with new-onset rheumatoid arthritis: a Canadian perspective / J. Widdifield [et al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. – 2011. – Vol. 63. – P. 53–57.

14. Robinson, P. C. Time to treatment in rheumatoid arthritis: factors associated with time to treatment initiation and urgent triage assessment of general practitioner referrals / P. C. Robinson, W. J. Taylor // *J. Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 16. – P. 267–273.

15. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study / D. Kyburz [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50. – P. 1106–1110.

16. Early consultation with a rheumatologist for RA: does it reduce subsequent use of orthopaedic surgery? / D. E. Feldman [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52. – P. 452–459.

17. Holloway, K. The world medicines situation 2011. Rational use of medicines. WHO/EMP/MIE/2011.2.2. / K. Holloway, L. van Dijk. – Geneva: World Health Organization, 2011.

18. The changing landscape of biosimilars in rheumatology / T. Dörner [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 974–982.

19. Nasonov, E. L. Does Russia need a treat-to-target initiative? / E. L. Nasonov, D. E. Karateev // *Rheumatology (Oxford)*. – 2015. – Vol. 54. – P. 381–382.

20. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges / J. S. Smolen, D. Aletaha // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 276–289.

21. Aletaha, D. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point / D. Aletaha, F. Alasti, J. S. Smolen // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1479–1485.
22. Time to achieve remission determines time to be in remission / L. G. Schipper [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2010. – Vol. 12. – P. R97.
23. In patients with early rheumatoid arthritis, the new ACR/EULAR definition of remission identifies patients with persistent absence of functional disability and suppression of ultrasonographic synovitis / G. Sakellariou [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 72. – P. 245–249.
24. Smolen, J. S. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab and attainment of disease remission in rheumatoid arthritis: the role of acute-phase reactants / J. S. Smolen, D. Aletaha // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63. – P. 43–52.
25. How much does Disease Activity Score in 28 joints ESR and CRP calculations underestimate disease activity compared with the Simplified Disease Activity Index? / R. Fleischmann [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 1132–1137.
26. Ultrasound in management of rheumatoid arthritis: ARCTIC randomised controlled strategy trial / E. A. Haavardsholm [et al.] // *BMJ.* – 2016. – Vol. 354. – P. i4205.
27. Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients / D. Aletaha [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 3226–3235.
28. Timing and magnitude of initial change in disease activity score 28 predicts the likelihood of achieving low disease activity at 1 year in rheumatoid arthritis patients treated with certolizumab pegol: a post-hoc analysis of the RAPID 1 trial / D. van der Heijde [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 1326–1333.
29. Attainment and characteristics of clinical remission according to the new ACR-EULAR criteria in abatacept-treated patients with early rheumatoid arthritis: new analyses from the Abatacept study to Gauge Remission and joint damage progression in methotrexate (MTX)-naïve patients with early erosive rheumatoid arthritis (AGREE) / J. S. Smolen [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 157.
30. High remission and low relapse with prolonged intensive DMARD therapy in rheumatoid arthritis (PRINT): a multicenter randomized clinical trial / R. Li [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2016. – Vol. 95. – P. e3968.
31. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study / D. Kyburz [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* – 2011. – Vol. 50. – P. 1106–1110.
32. Early medication use in new-onset rheumatoid arthritis may delay joint replacement: results of a large population-based study / C. S. Moura [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 197.
33. The Stop Arthritis Very Early (SAVE) trial, an international multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial on glucocorticoids in very early arthritis / K. P. Machold [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 495–502.
34. Singh, G. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID-related gastrointestinal damage / G. Singh, S. Triadafilopoulos // *Int. J. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 59. – P. 1210–1217.
35. Lanas, A. Prevention and treatment of NSAID-induced gastroduodenal injury / A. Lanas // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 147–156.
36. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs // *Prescrire Int.* – 2011. – Vol. 20. – P. 216–219.
37. Strategy for long-term NSAID therapy. Essentials Gastroenterology and Hepatology / S. Vavricka [et al.]. – 2nd edition, Falk Foundation e. V. – 2017. – P. 77.
38. Павлюков, Р. А. Оценка риска развития гастродуоденальных эрозий и язв, индуцированных приемом мелоксикама, у пациентов серопозитивным и серонегативным ревматоидным артритом / Р. А. Павлюков, М. Р. Конорев // *Росс. ж. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол.* – 2019. – Т. 29, № 2. – С. 45–52.
39. Visser, K. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature / K. Visser, D. van der Heijde // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 1094–1099.
40. Smolen, J. S. Rheumatoid arthritis therapy reappraisal: strategies, opportunities and challenges / J. S. Smolen, D. Aletaha // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 11. – P. 276–289.

41. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis / M. C. Wasko [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2013. – Vol. 65. – P. 334–342.
42. Certolizumab pegol in combination with dose-optimised methotrexate in DMARD-naïve patients with early, active rheumatoid arthritis with poor prognostic factors: 1-year results from C-EARLY, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 96–104.
43. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression / T. Atsumi [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 75–83.
44. Cutolo, M. Efficacy and safety of leflunomide in DMARD-naïve patients with early rheumatoid arthritis: comparison of a loading and a fixed-dose regimen / M. Cutolo, H. Bolosiu, G. Perdriset // *Rheumatology (Oxford)*. – 2013. – Vol. 52. – P. 1132–1140.
45. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis / C. Gaujoux-Viala [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1004–1009.
46. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation / C. Götestam Skorpen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 795–810.
47. Katz, S. J. Re-evaluation of antimalarials in treating rheumatic diseases: re-appreciation and insights into new mechanisms of action / S. J. Katz, A. S. Russell // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 23. – P. 278–281.
48. Hage, M. P. A favorable effect of hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism beyond its anti-inflammatory role / M. P. Hage, M. R. Al-Badri, S. T. Azar // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 5. – P. 77–85.
49. Hydroxychloroquine use is associated with decreased incident cardiovascular events in rheumatoid arthritis patients / T. S. Sharma [et al.] // *J. Am. Heart. Assoc.* – 2016. – Vol. 5. – P. e002867.
50. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor-blockade / J. S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 823–827.
51. Predictors of joint damage in patients with early rheumatoid arthritis treated with high-dose methotrexate without or with concomitant infliximab: results from the ASPIRE trial / J. S. Smolen [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 702–710.
52. Individual relationship between progression of radiological damage and the acute phase response in early rheumatoid arthritis. Towards development of a decision support system / M. A. van Leeuwen [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 20–27.
53. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients / D. M. Van der Heijde [et al.] // *Br. J. Rheumatol.* – 1992. – Vol. 31. – P. 519–525.
54. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years / D. L. Scott [et al.] // *Lancet.* – 1987. – Vol. 1. – P. 1108–1111.
55. A matrix risk model for the prediction of rapid radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis receiving different dynamic treatment strategies: post hoc analyses from the BeSt study / K. Visser [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 1333–1337.
56. A pilot risk model for the prediction of rapid radiographic progression in rheumatoid arthritis / N. Vastesaeger [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2009. – Vol. 48. – P. 1114–1121.
57. Outcome in rheumatoid arthritis patients with continued conventional therapy for moderate disease activity – the early RA network (ERAN) / P. Kiely [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2011. – Vol. 50. – P. 926–931.
58. Remission induction comparing infliximab and high-dose intravenous steroid, followed by treat-to-target: a double-blind, randomised, controlled trial in new-onset, treatment-naïve, rheumatoid arthritis (the IDEA study) / J. L. Nam [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 75–85.
59. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology / F. Buttgerit [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 718–722.

60. Randomised comparison of initial triple DMARD therapy with methotrexate monotherapy in combination with low-dose glucocorticoid bridging therapy; 1-year data of the tREACH trial / P. H. de Jong [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 73. – P. 1331–1339.
61. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial / P. Verschueren [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 27–34.
62. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF α inhibitors and rituximab // J. Listing [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 415–421.
63. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force / C. Strehl [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 952–957.
64. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis / I. del Rincón [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2014. – Vol. 66. – P. 264–272.
65. A two year randomised controlled trial of intramuscular depot steroids in patients with established rheumatoid arthritis who have shown an incomplete response to disease modifying antirheumatic drugs / E. H. Choy [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – Vol. 64. – P. 1288–1293.
66. Baricitinib versus placebo or adalimumab in patients with active rheumatoid arthritis (RA) and an inadequate response to background methotrexate therapy: results of a phase 3 study [Abstract] / P.C. Taylor [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2015. – Vol. 67, Suppl. 10. – P. L2.
67. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study / D. H. Yoo [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 355–363.
68. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy / J. Y. Choe [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 58–64.
69. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2017. – Vol. 76. – P. 51–57.
70. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial / L. Klareskog [et al.] // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 675–681.
71. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment / F. C. Breedveld [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 26–37.
72. Evaluating drug-free remission with abatacept in early rheumatoid arthritis: results from the phase 3b, multicentre, randomised, active-controlled AVERT study of 24 months, with a 12-month, double-blind treatment period / P. Emery [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 19–26.
73. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis / R. N. Maini [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 1552–1563.
74. Efficacy and safety of ascending methotrexate dose in combination with adalimumab: the randomised CONCERTO trial / G. R. Burmester [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 1037–1044.
75. Comparative effectiveness and safety of biological treatment options after tumour necrosis factor α inhibitor failure in rheumatoid arthritis: systematic review and indirect pairwise meta-analysis / M. Schoels [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71. – P. 1303–1308.
76. Head-to-head comparison of certolizumab pegol versus adalimumab in rheumatoid arthritis: 2-year efficacy and safety results from the randomised EXXELERATE study / J. S. Smolen [et al.] // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 2763–2774.

77. VARIAR study: assessment of short-term efficacy and safety of rituximab compared to an tumor necrosis factor alpha antagonists as second-line drug therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory to a first tumor necrosis factor alpha antagonist / V. Torrente-Segarra [et al.] // *Reumatol. Clin.* – 2016. – Vol. 12. – P. 319–322.

78. Cost-effectiveness of abatacept, rituximab, and TNFi treatment after previous failure with TNFi treatment in rheumatoid arthritis: a pragmatic multi-centre randomised trial / S. H. Manders [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2015. – Vol. 17. – P. 134.

79. Certolizumab pegol in rheumatoid arthritis patients with low to moderate activity: the CERTAIN double-blind, randomised, placebo-controlled trial / J.S. Smolen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2015. – Vol. 74. – P. 843–850.

80. Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis / Y. Tanaka [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 31, Suppl. 78. – P. 522–527.

81. Tapering biologic and conventional DMARD therapy in rheumatoid arthritis: current evidence and future directions / G. Schett [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. – Vol. 75. – P. 1428–1437.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8(0212) 58-13-87,
Конорев М. Р.

Поступила 18.11.2019 г.

УДК 615.2:615.03

А. А. Кирилук

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРОТИВОПРОСТУДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск, Республика Беларусь

Статья посвящена клинико-фармакологическим особенностям лекарственных средств, предназначенных для симптоматического лечения простудных заболеваний. Наиболее часто посетители аптек обращаются к фармацевтическому специалисту за консультацией по вопросу выбора того или иного комбинированного противопростудного лекарственного средства. В работе приведена классификация активных компонентов в комбинированных противопростудных лекарственных средствах. В их состав могут входить анальгетик-антипиретик, деконгестант, противоаллергическое средство, антиоксиданты, ангиопротекторы, кофеин, противовирусные и противокашлевые средства. Систематизирована информация по показаниям к применению и противопоказаниям, побочным реакциям и лекарственным взаимодействиям с позиции причинно-следственных связей, опирающихся на фармакодинамические и фармакокинетические особенности лекарственных средств. Отдельная роль в статье отведена фармакокинетическим лекарственным взаимодействиям. Установлено, что парацетамол, хлорфенамин, лоратадин, кофеин и декстрометорфан метаболизируются системой цитохрома P450 и имеют потенциал к конкурентным лекарственным взаимодействиям с другими лекарственными средствами. Проанализирован ассортимент комбинированных противопростудных лекарственных средств на белорусском фармацевтическом рынке. В Республике Беларусь зарегистрировано 28 комбинированных противопростудных лекарственных средств, одно из которых отпускается по рецепту врача. С целью оказания рациональной фармацевтической помощи посетителям аптек, приобретающим симптоматические противопростудные лекарственные средства, для фармацевтических работников разработан алгоритм фармацевтического консультирования.